



Propofol does not inhibit lidocaine metabolism during epidural anesthesia

著者	中山 慎
内容記述	<p>Thesis (Ph. D. in Medical Sciences)--University of Tsukuba, (B), no. 2129, 2005.5.31</p> <p>Joint authors: Masayuki Miyabe ... et al</p> <p>Offprint. Originally published in: Anesthesia and Analgesia, v. 99, pp. 1131-1135, 2004</p> <p>Includes bibliographical references</p> <p>Includes supplementary treatises</p>
発行年	2005
その他のタイトル	プロポフォールは硬膜外麻酔中のリドカイン代謝を抑制しない
URL	http://hdl.handle.net/2241/18157

氏 名 (本籍)	なか やま しん 中 山 慎 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 2129 号
学位授与年月日	平成 17 年 5 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	Propofol does not inhibit lidocaine metabolism during epidural anesthesia (プロポフォールは硬膜外麻酔中のリドカイン代謝を抑制しない)

主 査	筑波大学教授	薬学博士	熊 谷 嘉 人
副 査	筑波大学助教授	医学博士	鬼 塚 正 孝
副 査	筑波大学助教授	理学博士	照 井 直 人
副 査	筑波大学助教授	博士 (薬学)	本 間 真 人

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

静脈麻酔薬プロポフォールによる全身麻酔と局所麻酔薬リドカイン (LDC) を用いた硬膜外麻酔は臨床でよく併用されている。2 種類の薬物が同じチトクローム P450 (CYP) で代謝される場合、互いの代謝を抑制する可能性がある。プロポフォール代謝に関与する CYP サブタイプには、CYP2B6, 2C9, 2C8, 3A4 が知られていて、リドカイン代謝に関与する CYP サブタイプには、CYP3A4, CYP1A2 が知られている。両薬剤の代謝酵素で CYP3A4 が重複するため、同時に投与した時にプロポフォールがリドカインの代謝を抑制すると覚醒遅延や局所麻酔薬中毒の可能性がある。そのためプロポフォールがリドカインを用いた硬膜外麻酔中のリドカインの代謝に及ぼす影響を調べた。

(対象と方法)

開胸手術予定患者 32 人をプロポフォール群と吸入麻酔薬セボフルレン群 (コントロール群) の 2 群に分けた。前投薬は投与しなかった。全例、胸椎椎間からブピバカインで局所麻酔し硬膜外腔にカテーテルを留置した。プロポフォール群ではプロポフォール (2mg/kg)、ベクロニウム (0.2mg/kg) 投与後気管挿管し、プロポフォールの目標血中濃度を 4 μ g/mL で持続投与し、酸素 66% で維持した。コントロール群は、サイアミラル (4mg/kg)、ベクロニウム (0.2mg/kg) 投与後気管挿管し、呼気セボフルレン濃度 1.5%、酸素 33%、亜酸化窒素 67% で麻酔を維持した。硬膜外麻酔は両群とも、はじめに 2% リドカインを 5mg/kg 投与し、その後 2.5mg/kg/hr の速度で持続投与した。リドカイン投与 30, 60, 120, 180 分後に動脈血を採取し遠心分離した血清から、高速液体クロマトグラフィー法で総リドカイン濃度、一次代謝産物 monoethylglycinexylidide (MEGX) と二次代謝産物 glycinexylidide (GX) 濃度を測定した。またそれぞれについて遊離体を測定した。リドカインの代謝の指標として遊離リドカイン (fLDC) に対する遊離 MEGX (fMEGX) の比率 (fMEGX/fLDC) と遊離 MEGX (fMEGX) に対する遊離 GX (fGX) の比 (fGX/fMEGX) を計算し両群で比較した。

(結果)

患者背景に有意差はなかった。術中の血行動態，昇圧薬，輸液の量に差はなかった。遊離リドカイン濃度は両群間に有意差なく，fMEGX/fLDC，fGX/fMEGXともに両群間で差はなかった。以上よりリドカインの代謝率にプロポフォールが影響しないことが示された。

(考察)

本研究の結果からプロポフォール麻酔はセボフルレン麻酔と比較して硬膜外から投与されたりドカインの代謝には抑制作用を及ぼさないことがわかった。今回我々は，遊離リドカインが肝臓で代謝され MEGX を生じることから遊離リドカインに対する遊離 MEGX の比率をリドカイン代謝の指標として用いた。

今回の研究でプロポフォールによるリドカイン代謝の抑制作用がみられなかった理由としてプロポフォールの血中濃度が挙げられる。過去の *in vitro* の報告でプロポフォールがミダゾラム代謝を抑制した濃度は 178 μ g/ml で，今回のような臨床使用量（4-6 μ g/ml）よりはるかに高濃度である。また直接肝ミクロソームで両薬剤を作用させる *in vitro* の実験と異なり，生体内に投与されたプロポフォールは赤血球やアルブミンと結合するため実際に肝細胞レベルでの濃度は血中濃度の 50 から 500 分の 1 との報告もある。他の理由として両薬剤の CYP3A4 に対する親和性が低いことが挙げられる。

プロポフォールは CYP2B6，CYP2C9 との親和性は高いが，CYP3A4 との親和性は非常に低いという報告がある。リドカインは CYP3A4 だけでなく，CYP1A2 と同等の親和性，反応性を持ち，CYP1A2 による代謝が全体の 3 分の 2 を占めているとの報告もある。これらから，今回の投与濃度では CYP3A4 での代謝は非常に少なく薬物相互作用が検出できなかった可能性がある。さらにリドカインの代謝の約 30% は肝臓以外で行われるとされ，肝臓でプロポフォールがリドカインの代謝を抑制したとしても全体的には影響が少なかった可能性もある。

両群で肝血流量に差があった可能性も考慮しなければならないが，遊離リドカインに対する遊離 MEGX の比率に差がなかったので肝血流量の差は今回の結果には影響がなかったと考えられ，さらに薬剤の分布容積の個人差も同様にリドカイン代謝を比率で比較したので無視できると考えられる。

今回コントロール群としてセボフルレンを用いたが，セボフルレンはチトクローム P4502E1 で代謝されリドカイン代謝にほとんど影響しないと報告されている。

結論：硬膜外麻酔併用全身麻酔においてリドカインとプロポフォールは同時に投与されることが多いため，今回リドカイン代謝に及ぼすプロポフォールの影響を調べた。プロポフォールはセボフルレン麻酔と比較して，リドカイン硬膜外投与時のリドカイン代謝に影響を及ぼさず，安全に使用できることが示された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はプロポフォールがリドカインの代謝を抑制したというヒトとラットの肝ミクロソームを用いたインビトロ代謝研究をもとに立案された。臨床麻酔で行われるプロポフォールを用いた静脈麻酔とリドカインを用いた硬膜外麻酔の併用で，リドカインが過剰状態になるのではないかとの予測から行われた貴重な臨床研究である。インビトロの研究において，両者の代謝に係る CYP 分子種が同一であることから，プロポフォールがリドカインの代謝を抑制することが危惧された。しかし，本研究より一般臨床でのプロポフォールの使用用量ではリドカインの代謝に影響を与えないことが示された。しかしながら，肝機能の低下した患者でのプロポフォールとリドカイン代謝への影響やプロポフォールの過剰用量使用時での影響等は不明であり，今後さらなる研究の発展が期待される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。